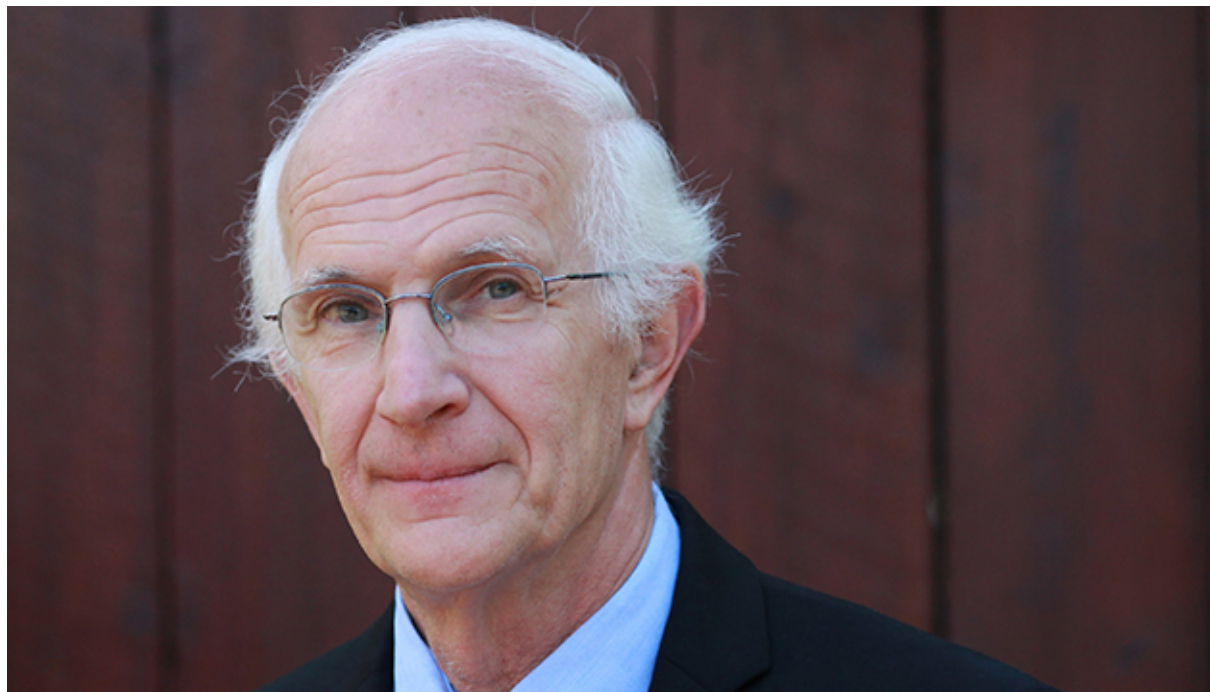


# Les maladies du foie et les progrès que l'on peut attendre de la recherche médicale



*Pierre Brissot,  
Professeur émérite de médecine,  
Université de Rennes 1,  
Membre correspondant de l'Académie nationale de médecine*

## Introduction

Organe le plus volumineux du corps humain et siège d'une circulation sanguine intense, le foie est une véritable ruche d'activités métaboliques, correspondant à des fonctions de production (glucides, lipides, protides), de stockage (par exemple du glucose sous forme de glycogène), de biotransformation/épuration (médicaments) et de digestion (par l'intermédiaire des sels biliaires qui favorisent l'absorption des graisses). Mais ce colosse métabolique a des pieds d'argile du fait à la fois de sa forte exposition à des agresseurs extérieurs et des risques internes de dysfonctionnement de la myriade de réactions métaboliques qu'il héberge.

Les facteurs d'agression hépatique peuvent être acquis tels que l'alcool, les virus ou les médicaments. Ils peuvent être génétiques

comme pour certaines jaunisses (ou ictères) ou pour la surcharge en fer de l'hémochromatose. Ils peuvent enfin être de nature mixte comme dans les atteintes auto-immunes.

Le retentissement hépatique de ces agressions dépend de leur intensité et de leur durée. Il est déterminé par la balance entre la destruction cellulaire hépatique (hépatocytaire) et le pouvoir de régénération cellulaire qui est une des grandes originalités du foie. Ainsi, trois grandes modalités évolutives sont possibles : la destruction cellulaire est « aiguë » mais modérée et suivie de régénération complète : c'est le cas de l'hépatite aiguë bénigne ; la destruction cellulaire aiguë est massive et suivie de régénération incomplète : c'est l'insuffisance hépatite aiguë grave (ou hépatite fulminante) ; la destruction cellulaire est chronique et la régénération partielle : c'est le cas de l'hépatite chronique avec développement d'une cicatrice fibreuse, appelée fibrose hépatique, dont le stade le plus sévère est une déstructuration complète du foie correspondant à l'état de cirrhose. Il est important de noter que la cirrhose représente en hépatologie le tournant évolutif critique. En effet, elle ouvre la voie à des complications de deux types : i) un dysfonctionnement grave du foie (avec par exemple survenue d'un épanchement liquidien abdominal appelée ascite) ; ii) une cancérisation du foie. Notion importante : la séquence destruction cellulaire, fibrose, cirrhose, cancer peut être le fait de toute agression du foie ; c'est souligner que l'état de cirrhose dépasse très largement la seule notion d'une cause due à l'alcool : il existe ainsi des cirrhoses d'origine virale, graisseuse, médicamenteuse, auto-immune, ou par surcharge métallique.

L'hépatologie est la discipline médicale consacrée aux maladies du foie. Elle a pris son envol dans les années 1970 pour devenir un domaine de plus en plus autonome au sein de l'ensemble des maladies digestives (hépato-gastroentérologie).

Nous aborderons les grands thèmes qui illustrent les progrès dans la connaissance des maladies hépatiques et dans la prise en charge des malades et soulignent les grands enjeux de la recherche hépatologique.

## Foie alcoolique

Il est cité en premier car il demeure un problème historiquement majeur de l'hépatologie. Les grandes avancées thérapeutiques ont été d'une part l'intérêt des corticoïdes dans l'hépatite alcoolique sévère, d'autre part le recours à la transplantation hépatique en cas de cirrhose. Il importe de préciser que, compte tenu de la pénurie de greffons et de la particularité de la cause d'atteinte hépatique, la sélection des malades potentiellement greffables est très rigoureuse, requérant, outre la gravité du retentissement hépatique, l'assurance d'une période de sevrage prolongée avant que d'engager cette démarche

La recherche médicale est paradoxalement actuellement limitée en ce secteur, s'expliquant probablement en partie par la grande difficulté d'obtenir des modèles animaux appropriés. Elle doit se porter sur les mécanismes expliquant les différences individuelles à la toxicité hépatique de l'alcool. À ce sujet, il faut cependant noter la démonstration du rôle d'un polymorphisme génétique (PNPLA3) comme étant un facteur de risque d'atteinte hépatique chez le sujet alcoolique. La recherche doit aussi s'attacher à trouver de nouvelles molécules pour « éteindre » l'inflammation hépatique créée par l'alcool. L'enjeu sociétal principal du foie alcoolique réside bien sûr avant tout dans une politique volontariste de lutte contre l'alcoolisme, impliquant une éducation sanitaire appropriée dès le jeune âge, des mesures incitatives à l'auto-contrôle, la mise au point de médicaments limitant l'addiction à l'alcool (tel le baclofène, dont l'intérêt demeure en débat), la résistance aux pressions économiques, et la répression sans faille des situations d'hyperalcoolémie à risque.

## Foie gras non alcoolique

Sa véritable appellation est « foie stéatosique non alcoolique » (la mention « non alcoolique » étant due au fait que l'alcool, qui est aussi susceptible de causer un foie gras, n'est pas ici en cause). Il représente aujourd'hui la principale hépatopathie de par le monde du fait de la prévalence, qui ne cesse de croître chez l'adulte comme chez l'enfant, du syndrome dit métabolique. Ce syndrome recouvre, plus ou moins associées, les composantes suivantes : excès pondéral, hypertension artérielle, hyperlipidémie (augmentation du

cholestérol), hyperglycémie (diabète), augmentation du taux d'acide urique sanguin (avec parfois des signes cliniques de goutte).

Le concept physiopathologique récent est que, contrairement à ce qu'on a longtemps pensé, l'excès de graisse dans le foie est loin d'être toujours réversible et peut donner lieu à une véritable hépatite chronique grasseuse (« stéato-hépatite ») avec la séquence hépatite, fibrose, cirrhose, cancer.

De grandes questions restent à résoudre :

1. Quels sont les facteurs acquis ou génétiques qui prédisposent au passage de la simple stéatose à la stéato-hépatite ? D'ores et déjà certains profils génétiques « facilitateurs » (tels que le polymorphisme du gène PNPLA3) ont été identifiés ;
2. Comment traiter cette affection ? si le traitement des éléments du syndrome métabolique est bien sûr essentiel, plusieurs classes de médicaments prometteurs, à visée spécifiquement hépatique, sont en cours d'évaluation.

## Foie viral

Ce domaine est l'illustration même de la performance de la discipline hépatologique. Il s'est d'abord agi d'identifier les grands virus responsables d'hépatite et l'on peut admettre que cinq virus couvrent la quasi-totalité du champ des hépatites virales : les virus A, B, D (uniquement associé à B auquel il imprime une gravité particulière), C et E.

Les virus A (contamination digestive) et B (contamination sanguine et sexuelle) bénéficient d'une prévention vaccinale remarquablement efficace. Le débat, essentiellement franco-français, quant à la tolérance de la vaccination antivirale B ne doit jamais faire oublier la gravité potentielle de l'hépatite B qui, contrairement à l'hépatite A, peut passer à la chronicité et aboutir à un cancer du foie. En outre, il existe un consensus pour admettre que cette vaccination est excellentement tolérée lorsqu'elle est pratiquée à un âge jeune. Si plusieurs médicaments oraux, dans l'ensemble très bien tolérés peuvent faire disparaître l'inflammation du foie (c'est-à-dire l'hépatite) causée par le

virus B, il leur est beaucoup plus difficile d'éradiquer totalement le virus qui reste souvent intégré au génome de la cellule hépatique exposant au risque de réactivation et de cancérisation. Un objectif important est donc de trouver des médicaments susceptibles d'aller « extirper » le virus du fin fond du noyau des cellules de manière à obtenir une véritable guérison.

L'hépatite due au virus C, de transmission essentiellement sanguine, est l'exemple d'un domaine hépatologique qui a bénéficié d'une recherche fondamentale ayant abouti, en moins de trente ans, non seulement à l'élimination (du moins dans les pays développés) du risque transfusionnel par la mise au point de marqueurs diagnostiques sanguins très efficaces mais aussi à une perspective d'éradication virologique médicamenteuse.

Ainsi, découvert en 1989, le virus C peut être aujourd'hui totalement éliminé chez les patients atteints d'hépatite chronique grâce à une simple prise médicamenteuse orale quotidienne pendant 1 à 3 mois. L'une des molécules « leader » dans ce traitement est le sofosbuvir. L'enjeu majeur de cette révolution thérapeutique n'est plus tant la mise au point de nouvelles molécules que l'accessibilité pour tous des médicaments actuels dont le coût demeure globalement exorbitant. Un autre défi majeur de la recherche est la mise au point d'un vaccin antiviral C. Le virus E est le virus hépatique dont la découverte est la plus récente (1990). Il représente aujourd'hui la première cause d'hépatite virale aiguë dans le monde. Transmis comme le virus A par voie alimentaire à partir d'eau contaminée (mais avec la particularité de la transmission par la viande d'origine porcine), il peut donner lieu à des hépatites graves chez la femme enceinte et devenir chronique chez les sujets immunodéprimés notamment transplantés d'organes. L'hépatite chronique E bénéficie d'un traitement oral efficace. Une vaccination efficace est disponible en Chine contre un sous-type particulier de ce virus. L'OMS (organisation mondiale de la santé) recommande des études pour évaluer la tolérance et l'efficacité de ce vaccin dans les autres sous-types de ce virus.

## Foie médicamenteux

Le rôle majeur du foie dans la biotransformation des médicaments explique sa vulnérabilité en ce domaine. Deux types de toxicité peuvent survenir : une toxicité « directe » liée à la dose et dont l'exemple typique est la toxicité liée au paracétamol, et une toxicité « indirecte » liée à une réaction immunologique. Cette toxicité immunologique est sans rapport avec la dose et peut s'observer lors d'une seconde prise alors que la première prescription, parfois très distante, ne fut pas suivie d'effets secondaires. Si l'arrêt du médicament suspect est bien sûr crucial, le défi de recherche essentiel est la prédictivité de l'hépatotoxicité des médicaments avant leur mise sur le marché. Outre une meilleure connaissance, chez les patients, de leur profil génétique de métabolisation des médicaments (« polymorphisme génétique »), il s'agit d'améliorer les modèles prédictifs animaux et surtout de cultures cellulaires afin d'éviter les drames de santé publique qui continuent à survenir, parfois des années après avoir introduit des médicaments qui avaient pourtant franchi avec succès les tests de tolérance réglementaires.

## Foie génétique

Deux grands types d'affections génétiques existent. L'un d'eux concerne les jaunisses ou ictères génétiques. Ces affections sont caractérisées par une augmentation du taux de bilirubine dans le sang consécutive à un défaut de sa biotransformation dans le foie (la bilirubine parvient au foie en provenance de la rate où elle se forme suite au processus normal de dégradation des globules rouges). Le plus souvent modérée et sans réelle conséquence pathologique chez l'adulte (où elle correspond au fréquent syndrome dit de Gilbert), l'hyperbilirubinémie est potentiellement grave chez le nouveau-né lorsque son taux devient important du fait du risque de toxicité cérébrale. Le plus souvent une simple exposition aux ultraviolets (« lumière bleue ») permet de contrecarrer ce risque mais il est des situations rares où l'incapacité du foie à « gérer » sa bilirubine est si grande qu'il faut se poser la question de recourir à une transplantation hépatique.

La recherche s'efforce, avec un succès encore mitigé, de mettre au point des procédés de thérapie génique (injection dans une voie veineuse arrivant au foie de cellules hépatocytaires saines ou de

cellules souches pour compenser le déficit génétique responsable). Le second grand domaine génétique est celui des surcharges métalliques et tout particulièrement de la surcharge en fer. Appelée hémochromatose, cette maladie est dans sa forme habituelle l'une des affections génétiques les plus fréquentes. Elle est due à un défaut de production par le foie de l'hormone de régulation du fer (appelée hepcidine), entraînant une hyperabsorption du fer alimentaire. Ce fer se stocke progressivement dans les divers organes dont le foie (avec un risque de cirrhose), le pancréas (avec un risque de diabète) et le cœur (avec un risque d'insuffisance cardiaque). Cette affection génétique a la double particularité de s'exprimer tardivement (âge adulte) et de bénéficier d'un traitement simple ; les saignées. En effet, en retirant les globules rouges, qui sont par nature très riches en fer, la saignée « oblige » l'organisme à puiser dans ses réserves de fer pour produire de nouveaux globules rouges de compensation. Si ce traitement est globalement efficace, il n'est que symptomatique, c'est-à-dire élimine l'excès en fer constitué. L'enjeu de la recherche thérapeutique dans cette maladie est la mise au point de procédures permettant une supplémentation en hepcidine de manière à faire disparaître l'hyperabsorption digestive de fer. L'administration d'une hepcidine de synthèse se heurte au même problème que celle de l'insuline à savoir la nécessité d'une administration par voie sous-cutanée (du fait de la dégradation des protéines dans le tube digestif).

L'autre voie est la stimulation de la production hépatique d'hepcidine. Cette approche suppose la découverte de molécules stimulant des cibles spécifiques au sein de la cascade moléculaire entre sa source (la mutation causale) et sa fin (le défaut de synthèse hépatique de l'hepcidine). Un autre objectif dans le cadre de l'hémochromatose, mais qui s'applique à bien d'autres maladies génétiques, est l'identification des facteurs acquis et génétiques expliquant la grande variabilité d'expression clinique selon les sujets. Cette recherche, facilitée par les techniques de séquençage d'ADN à très haut débit, a déjà permis de repérer, chez le sujet hémochromatosique, quelques anomalies génétiques prédisposant à une plus forte surcharge en fer ou à un plus grand risque de développement d'une cirrhose.

## Foie auto-immun

Touchant plutôt la femme, comme nombre de maladies impliquant l'auto-immunité, les maladies hépatiques auto-immunes concernent deux entités principales. L'une, dite hépatite auto-immune, tend à enflammer et détruire globalement les cellules du foie (hépatocytes) entraînant une lyse cellulaire (« cytolyse ») traduite par l'augmentation dans le sang du taux des transaminases. L'autre, dite cholangite biliaire primitive (CBP), cible spécifiquement les composants de l'hépatocyte servant à l'élimination de la bile et se traduit par une stase biliaire (« cholestase ») s'exprimant cliniquement par une jaunisse. Les grandes interrogations concernent les facteurs acquis et génétiques conditionnant l'apparition de ces affections, avec notamment, pour la CBP, la responsabilité de l'axe digestivo-hépatique par le biais du rôle du microbiote (c'est-à-dire l'ensemble des micro-organismes contenus dans le tractus digestif humain). Sur le plan thérapeutique si les traitements immunosuppresseurs (au premier rang desquels les corticoïdes) sont efficaces contre l'hépatite auto-immune, il n'en est pas de même pour la CBP. Cette dernière est significativement améliorée par l'acide ursodésoxycholique (AUDC) qui est un acide biliaire pris par voie orale. La recherche thérapeutique est active pour trouver et évaluer d'autres dérivés appartenant à cette classe des acides biliaires et qui viendraient relayer l'AUDC dans les cas d'inefficacité à ce médicament.

## Foie tumoral

Deux affections sont ici abordées.

1. L'adénome hépatique est une tumeur bénigne du foie exposant aux risques de saignement et de cancérisation. Sa compréhension s'est enrichie de la découverte récente de son association à trois principaux types de mutations, illustrant comment une maladie, considérée auparavant comme acquise (avec le rôle favorisant des contraceptifs oraux), s'avère comporter aussi une base génétique. Cette découverte ouvre la voie d'une meilleure connaissance de l'histoire naturelle de cette affection, avec l'objectif dominant d'identifier les mécanismes conduisant à la transformation maligne hépatique et donc à la mise au point, chez les sujets porteurs d'adénome(s), de marqueurs sanguins et hépatiques prédictifs d'une telle transformation.



2. Le cancer primitif du foie ou carcinome hépatocellulaire. Ce cancer se distingue du cancer secondaire du foie (qui correspond à l'essaimage dans le foie de lésions malignes de source extrahépatique et qui constituent des métastases). La très grande majorité des cancers primitifs du foie se développent à partir d'un foie cirrhotique et, une fois encore, l'une des préoccupations du chercheur en hépatologie est de découvrir les mécanismes établissant un pont entre l'état de cirrhose et celui de cancer. Plusieurs mutations critiques ont été identifiées. Il reste aussi à découvrir des médicaments anticancéreux de grande efficacité, les améliorations récentes en ce domaine (notamment apportées par le sorafénib) demeurant de portée pratique limitée.

## Foie « exploré »

Des avancées considérables dans les secteurs de la biologie et de l'imagerie ont permis une approche diagnostique de moins en moins « invasive », c'est-à-dire ne nécessitant plus le recours à une ponction-biopsie hépatique.

Ainsi les contrôles sanguins ont un rôle déterminant en trois aspects du diagnostic hépatologique. Le premier concerne l'évaluation de la qualité fonctionnelle du foie (« biologie ou bilan fonctionnel hépatique ») ; le second s'applique à l'identification de la cause (« biologie étiologique ») comportant un nombre croissant de marqueurs d'alcoolisme, de dysmétabolisme, de virose, d'atteinte auto-immune ou de cancer. Le troisième, plus récent, concerne le retentissement hépatique morphologique (« biologie morphologique ») et plus précisément l'évaluation, par de simples contrôles sanguins, de l'existence d'une fibrose hépatique et de sa sévérité (cirrhose).

L'imagerie par échographie, scanner, IRM (imagerie par résonance magnétique nucléaire) occupe une place essentielle dans le diagnostic causal d'une atteinte hépatique (échographie pour la surcharge en graisse, IRM pour la surcharge en fer, les trois techniques pour l'identification d'une tumeur hépatique). Ces procédés d'imagerie ont aussi un intérêt majeur pour évaluer la sévérité d'une hépatopathie, et notamment le développement d'une cirrhose. Il faut y ajouter l'élastographie hépatique (« fibroscan ») qui, depuis quelques années,

révolutionne, en pratique courante, le diagnostic non invasif de la fibrose hépatique.

C'est dire que les indications de la ponction-biopsie se sont considérablement restreintes au cours des dernières années, sans cependant disparaître car les données histopathologiques demeurent essentielles notamment pour le diagnostic précis de fibrose, de stéatohépatite, d'atteinte auto-immune, ainsi que d'atteinte tumorale bénigne ou surtout de carcinome hépatocellulaire.

## Foie « traité »

Plusieurs aspects du traitement médicamenteux des maladies hépatiques ont été abordés, chemin faisant, dans les rubriques précédentes. On voit que nombre de maladies bénéficient de médicaments efficaces. C'est le cas notamment des hépatites virales et auto-immunes. Un objectif majeur pour la recherche est de découvrir des molécules susceptibles de faire régresser la cirrhose (condition qui est le plus souvent irréversible) et de favoriser la régénération des hépatocytes.

On ne peut pas évoquer le traitement des maladies du foie sans citer le rôle primordial de la transplantation hépatique. Elle a révolutionné le traitement des maladies hépatiques graves, qu'elles soient aiguës (hépatites fulminantes) ou chroniques (cirrhose grave ou cancer primitif du foie). Les objectifs principaux de la recherche clinique en ce domaine étant une meilleure sélection des malades et la lutte contre la pénurie des greffons, avec la poursuite de la difficile mise au point de techniques de foie artificiel essentiellement dans l'optique de permettre un pont temporel dans l'attente de l'obtention d'un greffon.

## Conclusion

Les maladies hépatiques ont bénéficié de progrès considérables dans la compréhension de leurs mécanismes, dans la mise au point d'outils biologiques et d'imagerie qui ont en rendu le diagnostic de moins en moins invasif, ainsi que dans l'application de thérapeutiques curatives

(médicaments et transplantation hépatique) et préventives de plus en plus efficaces.

Il faut souligner la place éminente de la recherche hépatologique française, tant fondamentale que clinique, dans nombre de ces découvertes : caractérisation génétique des tumeurs hépatiques, compréhension de l'hépatotoxicité médicamenteuse, connaissance du métabolisme du fer, apport de la biologie hépatique morphologique, apport de l'élastographie pour le diagnostic de fibrose, mise au point du premier vaccin antiviral B, évaluation des nouveaux traitements antiviraux au cours des hépatites chroniques B et C, première utilisation d'un acide biliaire contre la cholestase auto-immune...

Les nombreux défis physiopathologiques, diagnostiques et thérapeutiques qui demeurent sont une puissante motivation pour que les recherches, encore si nécessaires, soient rendues possibles par une politique hissant la valorisation de la recherche et des chercheurs au niveau des priorités nationales.